FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965. N° 701

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

Gilbert FARRA

né le 17 octobre 1935 à Alep (Syrie)

Interne des Hôpitaux de la R. S. de Nantes.

Présentée et soutenue publiquement le : 1965

INTERET EN PRATIQUE ALLERGOLOGIQUE D'UN INHIBITEUR DE L'HISTIDINE-DECARBOXYLASE

(Revue Générale)

Président : Monsieur J. L. PARROT, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965. N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

Gilbert FARRA

né le 17 octobre 1935 à Alep (Syrie)

Interne des Hôpitaux de la R. S. de Nantes.

Présentée et soutenue publiquement le :

INTERET EN PRATIQUE ALLERGOLOGIQUE D'UN INHIBITEUR DE L'HISTIDINE-DECARBOXYLASE

(Revue Générale)

Président : Monsieur J. L. PARROT, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Gl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
— — (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bacteriologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) GARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534917_0038

JE DEDIE CETTE THESE :

- A la mémoire de mon Père

Toi qui fus mon exemple de courage, de patience et de persévérance dans la vie, ce travail est le fruit de tant de sacrifices acceptés pour moi.

- A ma MERE

En témoignage de ma vive et profonde affection.

- A mes SOEURS et FRERE

- A mon Oncle le Docteur J. CHELHOD

Maître de Recherches au C.N.R.S.

- A tous mes Parents.

- A Monsieur le Professeur J-L. PARROT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Biologiste des Hôpitaux.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la Présidence de cette Thèse.

Qu'il trouve en ce modeste travail l'expression de notre profond respect.

- A Messieurs les Membres du Jury

Nos sentiments respectueux.

- A Monsieur le Professeur E. MENARD

Professeur d'Hygiène à l'Ecole Nationale de Médecine d'Angers.

Médecin des Hôpitaux.

Chef du Service d'Allergologie du Centre Hospitalier et Universitaire d'Angers.

Qui a bien voulu nous accueillir dans son Service et nous a permis de bénéficier, en nous inspirant ce travail, de la bienveillance de ses conseils et de la richesse de son Enseignement.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

- A Monsieur le Docteur PUZIO

En témoignage d'affectueuse
reconnaissance.

- A Monsieur le Professeur R. ROUCHY

Directeur de l'Ecole Nationale de Médecine d'Angers.

- A Nos Maîtres de l'Ecole Nationale de Médecine d'Angers

- A Nos Maîtres d'Externat du Centre Hospitalier et Universitaire d'Angers :

- Monsieur le Docteur FOUGERAS
- Monsieur le Professeur Agrégé HERMANN
- Monsieur le Professeur ROUCHY
- Monsieur le Docteur HECK
- Monsieur le Professeur Agrégé FRESNEAU
- Monsieur le Docteur BONHOMME
- Monsieur le Professeur GOYER

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance et de notre attachement fidèle.

- A Nos Maîtres d'Internat du Centre Hospitalier de Saint-Nazaire :

- Monsieur le Docteur RANGER
- Monsieur le Docteur ESTAGER
- Monsieur le Docteur DAVID
- Monsieur le Docteur COCHOIS
- Monsieur le Docteur DELOUCHE
- Monsieur le Docteur CHARRITTE
- Monsieur le Docteur GUGELOT
- Monsieur le Docteur MERCIER
- Monsieur le Docteur PLANCHON

En témoignage de mon très respectueux dévouement.

- A Messieurs les Médecins, Chefs de Service et Assistants des Hôpitaux de Saint-Nazaire.

- A mes meilleurs AMIS :

En souvenir des années inoubliables,
puisse de travail servir de gage
d'amitié pour l'avenir.

- A mes COMPAGNONS d'Internat :

En souvenir d'un commun séjour pour
une commune Cause.

S O M M A I R E

I - Introduction

II - Expérimentation :

1° - Travaux du Professeur J.L. PARROT et Madame BURTIN-LABORDE : Etude pharmacologique.

2° - Travaux de MM. COTEREAU et POCIDALO : Etude toxicologique.

3° - Travaux du Professeur E. MENARD, ses Collaborateurs et nous même : Etude de l'activité inhibitrice in VIVO du 554 L.

III - Activité thérapeutique du 554 L. ou Tritoqualine à travers la littérature médicale :

A - Etude globale.
B - Etude en allergie cutanée.
C - Etude en allergie respiratoire. (O.R.L. et pneumologie).
D - Etude en allergie digestive.
E - Etude dans des manifestations allergiques diverses.

IV - Travaux cliniques du Professeur E. MENARD, ses Collaborateurs et nous-même : Action PREVENTIVE du 554 L.

V - Travaux cliniques personnels.

VI - Tolérance médicamenteuse.

VII - Conclusions.

VIII - Bibliographie.

-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

Le phénomène immunopathologique du processus allergique généralement admis aujourd'hui est représenté par la libération d'un médiateur chimique sous l'influence du conflit antigène-anticorps. L'histamine, médiateur le plus souvent en cause provient de la décarboxylation de l'histidine par un mécanisme enzymatique où joue l'histidine-décarboxylase.

Tout procédé qui est susceptible d'agir sur cette chaîne, d'en perturber le déroulement, intéresse l'allergiste. C'est toujours une thérapeutique en puissance qu'il doit éprouver.

L'éviction de l'allergène, l'interposition d'un écran entre l'économie et l'antigène, l'entrave à la rencontre antigène-anticorps sensibilisant (anticorps bloquants), la lutte compétitive entre l'histamine libérée et les substances antihistaminiques sont des mesures bénéfiques.

Mais des perspectives nouvelles s'offrirent à nous lorsque parurent les travaux du Professeur PARROT et Madame BURTIN-LABORDE et Collaborateurs, qui viennent montrer que l'inhibition de l'histidine-décarboxylase était réalisable in VIVO.

Notre Maître le Professeur MENARD séduit par cette découverte, nous communique son enthousiasme, et dans ce modeste essai, c'est une revue d'ensemble des travaux expérimentaux et des applications pratiques d'un de ces inhibiteurs le 554 L ou TRITOQUALINE, véritable "hypohistaminémiant de synthése" que nous voudrions esquisser.

L'EXPERIMENTATION

1° - Travaux du Professeur J.L. PARROT et Madame BURTIN-LABORDE :

ETUDE PHARMACOLOGIQUE du 554 L. ou Tritoqualine. : (17)

L'expérimentation est dominée par les travaux du Professeur PARROT et de Madame BURTIN-LABORDE et collaborateurs dont certains n'ont pas été publiés. Avec leur autorisation, nous nous permettrons de les reproduire presque "in extenso".

Si des substances chimiques capables d'inhiber l'histidine-décarboxylase in VITRO sont connues depuis longtemps, c'est la première fois que nous possèdons un corps chimique capable de l'inhiber in VIVO.

Une douzaine de corps, dérivant tous de la Benzylisoquinoléine ont été étudiés, six seulement d'entre eux se sont montrés actifs.

Parmi ces derniers, deux se sont montrés plus particulièrement intéressants : l'un est un dérivé Triéthoxylé, l'autre est un dérivé aminé du précédent.

C'est ce dernier qui a servi sous le nom de 554 L, pour l'ensemble des expériences étudiées.

DENOMINATION ET CONSTITUTION DU PRODUIT EXPERIMENTE

Le produit expérimenté correspond à la formule suivante :

1 (3 amino 4-5-6 Triéthoxyphtalidyl) 2 méthyl 6-7.

méthylène dioxy 8 méthoxy 1-2-3-4 tétrahydroisoquinoléine :

554 L ou TRITOQUALINE [+].

Il se présente sous forme de cristaux blanchâtres

Soluble dans les acides minéraux

Soluble dans l'alcool et le chloroforme, très peu soluble dans l'eau -

P.F. 183°

[+] HYPOSTAMINE.

E T U D E P H A R M A C O L O G I Q U E

Des expériences préliminaires ayant montré que ce produit accroît la résistance du cobaye aux aérosols d'histamine, le Professeur PARROT et Madame BURTIN-LABORDE ont cherché à préciser son mode d'action.

Ils ont vérifié qu'il ne pouvait pas être rangé dans le groupe des antihistaminiques et qu'il n'accélèrait pas la destruction de l'histamine.

C'est alors que son action sur le mécanisme contrôlant l'histaminogénèse a été étudiée.

Dans ce chapitre nous discuterons :

1° - L'absence d'action antihistaminique.
2° - L'absence d'action sur l'histaminase.
3° - L'action sur l'histidine-décarboxylase in VITRO.
4° - La protection du cobaye contre les aérosols d'histamine.
5° - L'action sur l'histidine-décarboxylase in VIVO.
6° - La libération d'histamine par le 48/80.
7° - L'action sur la teneur en histamine du sang et des organes.

1°) ABSENCE D'ACTION ANTIHISTAMINIQUE -

Ils ont étudié l'activité antihistaminique in VITRO sur organe isolé.

Les contractions obtenues par l'action de l'histamine sur l'iléon isolé de Cobaye sont identiques pour les mêmes doses d'histamine quand on remplace le liquide de Tyrode ordinaire par le liquide de Tyrode contenant du 554 L à 10^{-6}.

Il n'y a aucun activité antihistaminique même après 1 heure de contact.

Notons pour référence que dans les mêmes conditions, la mépyramine à 10^{-8} inhibe complètement les contractions de l'iléon de cobaye et que son seuil d'action se situe à la concentration de 10^{-12}.

II°) ABSENCE D'ACTION SUR L'HISTAMINASE -

Ils ont étudié l'action du 554 L sur l'histaminase du rein en comparant l'activité histaminique d'un même broyat en présence ou en absence de 554 L.

Un broyat de rein de Cobaye (2 ml. de tampon phosphatique à pH 7 pour 1 g. de rein frais) est préparé et conservé 24 heures à + 4°.

Le surnageant est alors prélevé.

Lot H : 2 microgrammes de dichlorhydrate d'histamine + 5 ml tampon.

Lot R : 1 ml. de surnageant + 4 ml. tampon.

Lot RH : 2 microgrammes de dichlorhydrate d'histamine + 1 ml. de surnageant + 4 ml. tampon.

Lot RH 554 : 2 microgrammes de dichlorhydrate d'histamine + 554 L à 10^{-5} + 4 ml. tampon.

Le volume total dans chaque tube d'expérience est de 5 ml.

Les tubes sont mis pendant 1 heure au bain marie à 37°.

Il n'y a aucun différence entre les lots RH et RH 555; la quantité d'histamine détruite étant rigoureusement la même.

Le 554 L. n'augmente pas l'activité de l'histaminase.

III°) ACTION SUR L'HISTIDINE-DECARBOXYLASE IN VITRO -

Le Professeur PARROT et Madame BURTIN-LABORDE ont étudié l'action du 554 L. sur la biogénèse de l'histamine à partir de l'histidine sous l'influence de l'histidine-décarboxylase.

Comme source d'enzyme, le broyat de rein frais, a été employé selon la technique de Martin G.J. et Beiler J.M.

Ce broyat de rein est mis en présence d'histidine, en milieu tamponné et a été mesuré (en utilisant la méthode biologique sur l'iléon isolé du Cobaye) la quantité d'histamine formée en présence ou en l'absence de 554 L.

Technique utilisée :

Sur un cobaye récemment sacrifié, on prélève les deux reins, on les pèse et on les broye avec du sable, en ajoutant 2 ml. d'un tampon phosphatique à pH 8,5 pour 1 g. d'organe frais. On centrifuge. Le liquide surnageant contient l'histidine décarboxylase du rein : solution r.

Préparation des lots :

Tube 1 15 mg. de monochlorhydrate d'histidine + 5 ml. tampon phosphatique pH 8,5.

Tube 2 1 ml. de la solution + 4 ml. tampon phosphatique pH 8,5

Tube 3 15 mg. de monochlorhydrate d'histidine + 1 ml. de la solution + 4 ml. tampon phosphatique pH 8,5.

Tube 4 Idem tube 3 + 554 L. à différentes concentrations.

Le volume total dans chaque tube d'expérience est de 5 ml.

Les tubes sont mis au bain-marie à 38° pendant 1 heure. La quantité d'histamine formée par décarboxylation de l'histidine sous l'influence de l'histidine-décarboxylase est mesurée sur l'iléon isolé de cobaye baignant dans du liquide de Tyrode non glucosé et contenant du sulfate d'atropine à la concentration de $0,5 \times 10^{-7}$.

Le tube 1 correspond à l'action propre éventuelle de la préparation d'histidine.

Le tube 2 correspond à l'action propre du rein.

Le tube 3 correspond à la quantité d'histamine formée par l'histidine-décarboxylase correspondant à 0,5 de rein frais, à partir de 15 mg. de monochlorhydrate d'histidine.

Le tube 4 correspond à la quantité d'histamine formée dans les mêmes conditions, mais en présence de 554 L. à différentes concentrations.

Résultats :

La quantité d'histamine formée dépend dans chaque série d'expériences de l'activité en histidine-décarboxylase du rein utilisé. Pour comparer entre eux les différents résultats, ils ont chaque fois comparé la quantité d'histamine formée en présence de 554 L. (h) à celle qui est obtenue en son absence dans la même expérience (H).

On peut ainsi déterminer un pourcentage d'inhibition selon la formule : $\frac{H - h}{H} = x\ 100$ qui correspond à l'activité du produit utilisé pour une concentration donnée.

Les résultats obtenus (moyenne de 5 expériences) sont les suivants :

Concentration du 554 L dans le milieu	10^{-7}	10^{-8}	10^{-5}
Pourcentage d'inhibition	10	30	60

En moyenne le lot 3 fournit au total 2 microgrammes de dichlorhydrate d'histamine.

Conclusion :

Ces résultats montrent que le 554 L. possède la propriété d'inhiber l'histidine-décarboxylase in VITRO. Cette action peut être observée avec des quantités très faibles de produit : elle croît avec la concentration en produit et est proportionnelle au logarithme de la dose.

IV°) PROTECTION DU COBAYE CONTRE LES AEROSOLS D'HISTAMINE -

L'action du 554 L. sur la résistance du Cobaye aux aérosols d'histamine a été étudiée.

Principe :

Le 554 L donné per os à des cobayes les protège contre les aérosols d'histamine.

Technique :

Des cobayes mâles d'un poids compris entre 250 et 400 g., sont soumis au préalable (15 jours avant) et pendant toute l'expérience à un régime composé de son et avoine à volonté + 30 g. de chou par cobaye et par jour. Ceci a pour but de les carencer légèrement en acide ascorbique et ainsi de les rendre plus sensibles à l'histamine.

On place l'animal dans une cloche recevant un aérosol d'une solution aqueuse de dichlorhydrate d'histamine à 1 pour 1000, avec un débit de 2,4 ml. pour 10 minutes. On compte en secondes le temps que l'animal met pour perdre l'équilibre.

Il est alors en bradypnée. On le réanime avec de l'oxygène.

Les animaux sont soumis aux aérosols trois fois, à 2 jours d'intervalle.

Ne sont conservés comme animaux d'expérience que les cobayes dont les temps de résistance aux aérosols sont compris entre 60 secondes et 300 secondes et dont les trois tests ne sont pas différents de plus de 60 secondes. Ainsi un animal sur deux est éliminé.

On donne alors per os 0,10 g. du produit au cobaye que l'on soumet ensuite à l'aérosol, un temps variable (de 1 heure à 4 heures 30) après l'ingestion du produit.

L'animal est considéré comme étant protégé totalement s'il tient pendant 900 secondes.

Un coefficient de protection P est calculé pour chaque cobaye, après chaque aérosol de la manière suivante :

On appelle :

m 1 la moyenne en secondes des trois tests témoins avant toute expérience.

m 2 le temps d'aérosol après l'ingestion de produit.

Le coefficient P est de 100 $\frac{m\,2 - m\,1}{900 - m\,1}$

Ce coefficient est de 100 quand l'animal a résisté 900 secondes.

Résultats :

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 1. Chaque chiffre correspond à la mesure effectuée sur un animal (0,10 g per os).

TABLEAU 1 - Coefficient de protection à des temps variables après l'ingestion.

Temps après l'ingestion	1 h	1 h 30	2 h	2 h 30	3 h	3 h 30	4 h 30
Valeurs individuelles	25 10	29 0 34	100 20 42	100 30 38 36 100	24 100 100 93	20 97 65	21 8 36
Moyenne de P.	17	21	54	60	79	60	22

Chaque animal ne pouvant servir que pour une seule mesure, cette expérience a conduit à mettre en oeuvre un grand nombre d'animaux et en raison de la dispersion des résultats, seule l'étude de la moyenne permet de suivre le phénomène.

CONCLUSION -

On voit ainsi que le 554 L protège très nettement les cobayes contre les aérosols d'histamine dans une période allant de 2 h. à 3 h. 30 après l'ingestion du produit. La protection obtenue est cependant limitée et elle est d'assez courte durée.

Si on utilise pour l'expérience des animaux ayant un régime normal, non carencé en acide ascorbique, ils sont protégés contre les aérosols d'histamine d'une manière spontanée. Il faut augmenter la concentration d'histamine jusqu'à 3 p. 1000 pour avoir un témoin compris entre 60 et 300 secondes. Dans ces conditions, le produit ne donne aucune protection.

Il a été vérifié également que l'action du 554 L peut être répétée plusieurs fois sur le même animal à plusieurs jours d'intervalle. Il n'y a donc pas accoutumance à cette action chez l'animal.

V°) ACTION SUR L'HISTIDINE-DECARBOXYLASE IN VIVO -

Le 554 L. étant doué de la propriété d'inhiber in VITRO l'histidine-décarboxylase du rein, le Professeur PARROT et Madame BURTIN-LABORDE ont cherché à savoir si ce produit pouvait modifier l'activité enzymatique du rein d'animaux auxquels il avait été préalablement administré.

Technique :

Une dose unique de 100 mg. de 554 L. per os, a été administrée à des cobayes ; les animaux ont été sacrifiés à des temps variant de 2 h. 30 à 4 h. 30 après cette administration, et l'activité enzymatique de la pulpe du rein de chacun de ces animaux a été étudiée dans les conditions décrites dans l'expérience in VITRO.

Le principe et la technique ont déjà été exposés. Les tubes 1, 2 et 3 sont semblables, le tube 3 normal, c'est-à-dire dans les conditions standard de cette expérience 2 microgrammes de dichlorhydrate d'histamine.

Le tube 4 contient 15 mg. d'histidine monochlorhydrate + 4 ml. de tampon phosphatique à pH 8,5 + 1 ml. de broyat de rein d'un cobaye ayant reçu auparavant 0,10 g.per os du produit à des temps variables avant le sacrifice.

Résultats :

Les résultats de cette expérience sont exprimés dans le tableau 2.

TABLEAU 2 : Inhibition de l'histidine décarboxylase in VIVO.

- Temps écoulé entre l'administration et l'autopsie.	2 h 30	3 h.	3 h 30	4 h 30
- Pourcentage d'inhibition de l'histidine-décarboxylase	50	60	60	60

Chaque mesure représente la moyenne de 3 expériences.

Conclusions :

Il résulte de cette expérience que l'histidine-décarboxylase du rein des animaux qui ont reçu du 554 L. est partiellement inhibée.

VI°) LIBERATION D'HISTAMINE PAR LE 48/80 -

Lorsqu'on fait agir sur un iléon isolé de Cobaye un libérateur d'histamine comme le 48/80 à la concentration de 0,1 mg./ml. il y a une libération d'histamine, après un certain temps de latence, le même iléon répond deux ou trois fois par une libération d'histamine de plus en plus faible à l'addition de 48/80.

Si on prend comme organe test, l'iléon d'un cobaye ayant reçu du 554 L. de 2 h 30 à 4 h 30 avant le sacrifice, il n'a jamais été constaté de libération d'histamine sous l'influence du 48/80.

Il n'y a donc plus d'histamine libérable dans l'iléon de cobaye ainsi traité.

Le filtrat est de nouveau évaporé à sec.

Au moment du dosage, le résidu est repris par de l'eau distillée et neutralisée avec NaCH N/10 jusqu'à pH 7,8 (celui du Tyrode).

Le dosage de l'histamine se fait sur l'iléon de cobaye, en milieu de Tyrode non glucosé et contenant du sulfate d'atropine à la concentration de $0,5 \times 10^{-7}$.

Résultats :

Les résultats sont exprimés en microgrammes de dichlorhydrate d'histamine pour 1000 ml. de sérum et par gramme d'organe frais (Tableau 3).

TABLEAU 3 : Cobayes normaux témoins.

	Chiffres individuels						Moyenne
Sérum	420	400	320	420	800	500	470 µ /litre
Foie	5,3	4,2	4,8				4,8 "
Rein	2	2,6	3	4,2	5		3,4 "
Poumon	10,9	10,6	14	11	10,8		11,5 "
Iléon	12,4	12,0	12,7	14,1	27,1		15,6 "
	Teneur des différents tissus en histamine						

VII°) ACTION SUR LA TENEUR EN HISTAMINE DU SANG ET DES ORGANES -

On a étudié l'influence de l'administration de 554 L. sur la teneur du sang et des organes en histamine. Cette étude a été faite sur un nombre suffisant d'animaux et les résultats des dosages ont été comparés aux valeurs trouvées chez des animaux témoins de même race conservés dans des conditions comparables.

Technique : (Barsoum et Gaddum modifiée par Code)

Le cobaye est sacrifié après un temps variable après l'ingestion du 554 L. Le sang est recueilli après section des carotides. Le sérum est ajouté après exsudation du caillot. A un volume de sérum est ajouté 1,5 volume d'acide trichloracétique à 10 pour 100. Les organes sont prélevés, pesés, broyés très finement avec du sable, et on ajoute 25 ml. d'acide trichloracétique à 10 pour 100. Les reins et le poumon sont prélevés en totalité. On prend une partie du foie (2 à 3 g. environ) et un morceau d'iléon (1 g. environ).

Les solutions ainsi obtenues sont filtrées et le précipité est lavé 5 fois avec 10 ml. d'acide trichloracétique à 10 pour 100.

Au filtrat est ajouté 5 ml. d'acide chlorhydrique fumant.

On soumet cette solution à une ébullition sur bain de sable pendant 90 minutes, en ajoutant de l'eau distillée dès que le volume est réduit à environ 5 ml.

L'hydrolysat acide est ensuite évaporé à sec sur bain-marie bouillant dans une capsule. Le résidu d'évaporation est repris 3 fois avec de l'alcool à 95 c. pour le sérum et avec de l'alcool absolu saturé de ClNa pour les organes (ceci pour éliminer le potassium des organes).

Résultats :

Les résultats de cette expérience sont exprimés dans le tableau 4. Les chiffres indiqués dans chaque colonne résultent de la moyenne de 2 dosages.

TABLEAU 4 : Cobayes ayant reçu une seule fois 0,10 g. de 554 L. à des temps variables avant le sacrifice.

	2 h 30	3 h	3h30	4 h	Pourcentage de chute au maximum d'action.
Sérum	180	120	120	260	74 %
Foie	2,1	1,8	0,8	2,6	84 %
Rein	1,2	1,2	1	3	59 %
Poumon	9,5	5,8	6,2	12	49 %
Iléon	6,5	7,6	16,4	17	58 %

Influence du 554 L. sur la teneur des tissus en histamine

Conclusions :

La lecture de ces résultats montre qu'il y a une chute très importante de l'histaminémie du sérum et du taux de l'histamine dans les organes ; cette chute est plus grande 3 heures et 3 heures 30 après l'ingestion de 554 L. ; c'est-à-dire au maximum d'action contre les aérosols d'histamine.

LES CONCLUSIONS DE L'ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Il résulte de l'ensemble des expériences et des recherches du Professeur PARROT et de Madame BURTIN-LABORDE que le 554 L. :

- n'est pas un antagoniste de l'histamine.
- qu'il n'accélère pas le catabolisme de l'histamine étudié in VITRO en présence de rein de cobaye.
- qu'il ne se comporte pas comme un libérateur d'histamine, en effet, aucun fait ne le prouve.
- qu'il inhibe l'activité enzymatique de l'histidine-décarboxylase in VIVO.

Parallèlement à cette action enzymatique nous constatons les actions suivantes :

1°- augmentation de la résistance des animaux aux aérosols d'histamine.

2°- absence de libération d'histamine sur l'influence du 48/80

3°- diminution du taux de l'histamine dans le sérum et les organes.

Ces intéressantes propriétés pharmacologiques peuvent trouver une application en clinique humaine, dans tous les cas où l'hyperhistaminémie est importante : urticaire, oedème de Quincke, asthme, rhinite spasmodique et en général toutes les manifestations du terrain allergique et des réactions inflammatoires.

-:-:-:-:-:-

2° - Travaux de M.M. POCIDALO (Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine) et H. COTEREAU (Docteur en Pharmacie) :

ETUDE TOXICOLOGIQUE DU 554 L ou Tritoqualine (4) :

- Protocole d'expérience :

Ce produit a été soumis aux examens suivants :

a) - Etude de la toxicité aiguë sur la souris par voie orale.
b) - Etude de la toxicité aiguë sur la souris par voie parentérale.
c) - Etude de la toxicité aiguë sur le cobaye.
d) - Etude de la toxicité aiguë sur la poule.
e) - Etude de la toxicité chronique sur le cobaye.

A - ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE SUR LA SOURIS (Voie orale).

Cette étude a été faite sur des souris blanches d'un poids moyen de 20 g. conservées depuis huit jours au laboratoire.

Les animaux ont reçu avant et pendant l'expérience un aliment composé (Marque Sorolabo) et de l'eau à volonté.

Le produit à essayer étant très peu soluble dans l'eau, il a été mis en suspension dans du sirop de gomme dilué au 1/2 et administré par l'intermédiaire d'une petite canule oesophagienne.

TABLEAU de RESULTATS

Nombre de souris	Posologie	24 h	survie 48 h.	8 jrs.	Mortalité	Pds total avant	Pds total après
5	1 g/ kg	5	5	5	0%	104	111
5	2 g/ kg	5	5	5	0%	96	109
5	3 g/ kg	5	5	5	0%	101	104
5	4 g/ kg	5	5	5	0%	96	105
5	5 g/ kg	5	5	5	0%	127	135

La dose de 5 g/kg. n'a pu être dépassée en raison de l'impossibilité de faire absorber à l'animal des quantités supérieures.

CONCLUSIONS : Même à la dose considérable de 5 g/kg., il n'a été observé aucun symptôme de toxicité sur la souris. La survie et l'élévation de poids ont été normales.

B - ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE SUR LA SOURIS (Voie parentérale).

Cette étude a été faite sur des souris blanches d'un poids moyen de 20 g. environ, conservées depuis 8 jours au laboratoire.

Les animaux ont reçu avant et pendant l'expérience un aliment composé (marque Sorolabo) et de l'eau à volonté.

Le produit à essayer étant très peu soluble dans l'eau, il a été administré en suspension homogène très finement broyée dans du sérum physiologique.

L'injection a été faite par voie intra-péritonéale.

TABLEAU DES RESULTATS

Nombre de souris	Posologie	24h	survie 48 h.	8 jrs	Mortalité	Pds total avant	Pds total après
5	0,1g/kg	5	5	5	0%	101	119
5	0,5g/kg	5	5	5	0%	97	113
10	0,75g/kg	10	10	10	0%	213	225
15	1 g/kg	15	15	15	0%	294	312
15	1,5g/kg	15	15	15	0%	297	333
5	2 g/ kg	5	5	5	0%	97	106
15	3 g/ kg	15	15	15	0%	354	384

La dose de 3 g/kg. n'a pu être dépassée en raison de l'impossibilité d'injecter à l'animal des quantités supérieures.

CONCLUSIONS :

Même à la dose considérable de 3 g/kg. par voie parentérale, il n'a été observé aucun symptôme de toxicité sur la souris. La survie et l'élévation de poids ont été normales.

C - ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE SUR LE COBAYE :

Cette étude a été faite sur des cobayes race tricolore d'un poids moyen de 500 g.

Les animaux ont reçu avant et pendant l'expérience un aliment composé (Marque Sorolabo) et de l'eau à volonté.

Le produit à essayer a été mis en suspension dans un sirop de gomme dilué au 1/2 et administré par voie buccale à la pipette.

TABLEAU DES RESULTATS

Nombre de cobayes	Posologie	24h.	survie 48 h.	8 jours	Mortalité
10	1 g/kg	10	10	10	0 %
10	2 g/kg	10	10	10	0 %
10	4 g/kg	10	10	10	0 %

La dose de 4 g./kg. n'a pu être dépassée en raison de l'impossibilité de faire absorber à l'animal des quantités supérieures.

CONCLUSIONS :

Aucune mortalité n'a été constatée sur le cobaye aux doses de 1, 2, et 4 g/kg. chacune.

D - ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE SUR LA POULE -

Cette étude a été faite sur des poulettes race Sussexe pesant environ 1,5 kg. chacune.

Le produit a été administré par voie buccale en suspension dans du sirop de gomme.

Les animaux ont reçu avant et pendant l'expérience un aliment composé spécial pour poulet et de l'eau à volonté.

TABLEAU DES RESULTATS

Nombre d'animaux	Posologie	24 h.	SURVIE 48h.	SURVIE 8 jrs	SURVIE 21 j.	Mortalité
2	0,1g/kg	2	2	2	2	0 %
1	0,2g/kg	1	1	1	1	0 %
2	1 g/kg	2	2	2	2	0 %

CONCLUSIONS :

Aucune mortalité n'a été constatée sur la poule aux doses essayées.

E - ETUDE DE LA TOXICITE CHRONIQUE SUR LE COBAYE -

Cette étude a été faite sur des cobayes de race tricolore d'un poids moyen de 300 g. au début de l'expérience et conservés depuis plus de huit jours au laboratoire.

Les animaux ont reçu avant et pendant l'expérience un aliment composé (Sorolabo) et de l'eau à volonté.

Le produit à essayer était administré par voie buccale à la pipette sous la forme de suspension dans du sirop de gomme dilué au 1/2. Il était donné tous les jours de la semaine à l'exception du dimanche.

TABLEAU DES RESULTATS

Nombre d'animaux	Posologie journalière par animal.	Temps d'administration	SURVIE au 21° jour	SURVIE au 42° jour.		Pds moyen au début de l'expér.	Pds 21 j. après le début	Pds 42 j. après le début
8	50 mg	20 j.	8	8	0	290	335	360
6	100 mg	20 j.	6	6	0	300	345	360

CONCLUSIONS -

En administration per os à la dose quotidienne de 50 à 100 mg. pendant 20 jours, le 554 L. s'est montré dénué de toute toxicité sur le cobaye.

-:-:-:-:-

LES CONCLUSIONS FINALES DE L'ETUDE TOXICOLOGIQUE

Le produit 554 L. a été essayé sur trois espèces animales (souris, cobaye et poule) pour rechercher sa toxicité aiguë ou chronique par voie orale ou parentérale.

Malgré l'importance des doses administrées qui n'ont été limitées que par l'impossibilité de donner aux animaux des quantités supérieures, il n'a été constaté aucune toxicité de ce produit sur les animaux utilisés.

La survie et la courbe pondérale ont été normales.

On peut conclure que le produit expérimenté est dépourvu de toute toxicité dans les conditions de l'essai.

-:-:-:-:-

3 - Travaux du Professeur MENARD, ses collaborateurs et nous-même :

ETUDE DE L'ACTIVITE INHIBITRICE IN VIVO DU 554 L.

Par ailleurs, le Professeur MENARD avec ses collaborateurs : P. BRENOT, Melle J. ROGUET et nous-même, s'intéressait au 554 L. et dans son Laboratoire se déroulèrent diverses expériences :

1 - Le termino-iléon d'un cobaye sensibilisé au lait (sensibilisation vérifiée) est maintenu en survie dans du Tyrode à 37° et oxygéné. Un comprimé de 100 mg. de 554 L. est dissous dans le bain de survie, une heure plus tard, l'allergène (le lait est ajouté et on peut assister à une libération d'histamine que traduit la contraction de l'intestin. Dans de telles conditions le 554 L. n'interdit pas "in VITRO" la réaction de Schultz-Dale.

2 - L'expérience est reprise suivant le même protocole, mais le fragment d'intestin en survie provient d'un cobaye sensibilisé dans des conditions identiques et qui 1 heure 1/2 avant le sacrifice, a ingéré un comprimé de 554 L. Dans cette deuxième expérience l'adjonction de lait dans le bain de survie n'entraîne plus aucune libération d'histamine.

La conclusion s'impose : in VIVO, l'inhibiteur de l'histidine-décarboxylase s'est montré actif et le fait est automatiquement reproductible.

3 - Plus spectaculaire est cette double série d'expérience :

a - L'une concerne des anaphylaxies ACTIVES :

In VIVO, 2 cobayes sensibilisés au lait sont mis sous aérosols de lait, l'un a ingéré un comprimé de 554 L. 1 heure 1/2 avant la mise sous cloche, il va demeurer sous l'aérosol 15 minutes sans la moindre gêne, tandis que le témoin (qui n'a pas reçu de 554 L.) chute en 180 secondes.

b - L'autre concerne des anaphylaxies PASSIVES :

In VIVO, 2 cobayes ont reçu par voie intra-péritonéale 2 ml. de sérum d'un asthmatique hautement sensibilisé aux poussières domestiques. Cette allergie a été confirmée par un test cutané hautement passif à 1/500.000, avec réaction syndromique d'exacerbation. 48 heures après l'injection du sérum, les deux cobayes sont placés sous aérosols d'extraits de poussières

domestiques à 1/1.000, l'un et l'autre tombent en moins de 300 secondes. 24 heures plus tard, l'expérience est reprise, mais l'un des deux cobayes reçoit : 100 mg. per os de 554 L. une heure et demie avant l'aérosol, il résiste pendant 15 minutes sans la moindre dyspnée et que le témoin chute en 210 secondes.

La preuve de l'activité inhibitrice in VIVO du 554 L. est patente et tout commentaire serait superflu.

4 - Nous avons également étudié l'action de ce produit en tant que protecteur contre le bronchospasme histaminique du cobaye. Le lot des animaux étudiés a été soumis à des aérosols de bichlorhydrate d'histamine à 1,5 %° à titre de test, puis 6 heures plus tard, ils ont été l'objet de la même étude, 1 heure 1/2 et 3 heures après avoir ingéré un comprimé de 554 L. Dans tous les cas, le temps de chute a été allongé, donc il est indéniable qu'il y a protection. Mais dans notre pratique elle fut toujours légère et il est difficile de la préciser. Si l'on compare le temps de chute après 554 L. à celui du test on obtient des chiffres assez élevés ; si on considère comme protégé à 100 % le seul cobaye qui a résisté 10 minutes au-delà de son temps de test, les chiffres trouvés sont alors très bas.

Il est d'ailleurs rationnel que l'action anti-histaminique de ce produit soit modéré.

-:-:-:-:-:-:-

ACTIVITES THERAPEUTIQUES DU 554 L OU TRITOQUALINE

A TRAVERS LA LITTERATURE MEDICALE

Dans notre souci d'être le moins incomplet possible, nous nous trouvons amenés à une énumération un peu rébarbative dont nous nous excusons.

A - ETUDE GLOBALE DU 554 L DANS DIFFERENTES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES.

B - ETUDE DU 554 L EN ALLERGIE CUTANEE.

C - ETUDE DU 554 L EN ALLERGIE RESPIRATOIRE (O.R.L. et PNEUMOLOGIE)

D - ETUDE DU 554 L EN ALLERGIE DIGESTIVE.

E - ETUDE DU 554 L DANS DES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES DIVERSES.

A - ETUDE GLOBALE DU 554 L DANS DIFFERENTES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES -

Si nous nous reportons à la littérature médicale, nous pouvons enregistrer les conclusions suivantes :

J.L. PARROT (19)a fait lui-même les premières expériences cliniques de ce produit qui ont porté sur 30 malades atteints d'affections allergiques diverses. Il a noté que dans 20 cas, l'amélioration avait été très satisfaisante. Dans ces cas améliorés, il constate une diminution très importante jusqu'à des valeurs normales ou sub-normales de l'histaminémie avec une augmentation du pouvoir histaminopexique du sérum (généralement nul avant le traitement).

A ces travaux sont venus s'ajouter d'autres publications :

P.Y. CASTELAIN (3) signale sur un total de 31 observations : 15 résultats bons et 5 améliorations.

H. THIERS - G. MOULIN et A. ROUHANI (21) observent de bons résultats dans plus de 8 cas de manifestations allergiques cutanées surtout.

J.P. GRILLIAT (8) dans sa communication à la Société de Médecine de Nancy (27 novembre 1963) fait part de ses résultats d'ensemble ; sur 38 observations, 8 cas bons et 16 cas satisfaisants. Dans ces travaux, les résultats concernant l'asthme paraissent parmi les meilleurs dans la littérature publiée jusqu'à cette date.

J. PIQUET et J.Jacques PIQUET (20) publient leurs résultats : 18 guérisons et améliorations sur 26 cas traités.

Par ailleurs J.H. BEZIAN et R. PAUTRISEL (2) obtiennent l'amélioration et la guérison des deux tiers environs des différentes manifestations allergiques (22 au total concernant 18 malades, certains malades présentant 2 manifestations allergiques différentes).

R. GENEVRIER, M. CLAUDE, F. TOUTEE et P.H. CHOQUET (7) sur 51 cas (rhinites allergiques principalement) notent 25 résultats excellents avec disparition complète de tous les symptômes et 6 résultats incomplets, mais significatifs.

J. BESSON (1) étudie 41 malades traités et signale 27 résultats bons.

Quant à J.R. MALLET (12), il signale sur 53 sujets : 23 cas bons et 2 cas moyens.

LEHMANN et ABRY (11) : dans une étude toute récente sur le 554 L en matière de gastro-entérologie obtiennent 25 cas excellents, 5 cas moyens, 2 cas inapréciables et 13 échecs sur 45 observations étudiées.

Enfin, chez l'enfant nous possédons des publications lyonnaises uniquement.

Pour M. JEUNE, R. CARRON et G. HUMBERT (10) : 12 cas bons sur 31 cas traités.

Tandis que R. FRANCOIS et J. LAMIT (6) signalent une efficacité certaine dans 50 % à peu près des cas traités (39 cas).

MM. GRILLIAT, CASTELAIN, GENEVRIER, JEUNE, ainsi que d'autres auteurs, sont unanimes sur le fait que dans la majorité des cas où une étiologie s'insérant dans le cadre et l'allergie humorale a pu être démontrée, un effet favorable a été obtenu.

B - ETUDE DU 554 L EN ALLERGIE CUTANEE :

Dans ce domaine de l'allergie cutanée, J.L. PARROT et Collaborateurs ont traité :

a) - 8 cas d'urticaire ou d'oedème de Quincke
b) - 8 cas d'eczéma
c) - 1 cas d'érythème pétaloïde.

Ils ont obtenu 7 améliorations dans le groupe (a) qui débutèrent au quatrième jour et persistèrent en moyenne 1 an ; 5 améliorations très importantes dans le groupe (b) qui elles débutèrent au huitième jour et persistèrent environ 3 mois. Quant à l'érythème pétaloïde, il a rechuté après une amélioration temporaire de deux semaines environ.

P.Y. CASTELAIN obtient 2 bons résultats sur 6 cas d'urticaire, un résultat bon et un autre moyen dans 3 cas d'eczéma atopique.

H. THIERS et Collaborateurs - 4 crises d'urticaire par le froid,
- 2 par l'exposition au soleil et,
- 1 par le chaud.

Tous furent de remarquables succès à la condition de prendre le médicament avant l'exposition au froid, au chaud ou au soleil, étant bien précisé que l'arrêt du traitement entraînait la réapparition de l'urticaire.

Par ailleurs, à la Réunion de l'Hôpital Boucicault du 23 Octobre 1964, le Professeur PARROT a souligné l'intérêt du 554 L. dans la prévention de l'allergie au froid.

A ces observations on ajoute :

- 1 oedème de Quincke transformé par le traitement.
- Plusieurs cas de dermite du ciment : bons résultats.

J.P. GRILLIAT et Collaborateurs :

- Urticaire : 2 résultats moyens sur 4 cas.
- Oedème de Quincke : 2 résultats moyens dans 2 cas.

J.H. BEZIAN et R. PAUTRIZEL :

- Urticaire et oedème de Quincke, tous les cas traités par les auteurs furent des succès (3 cas).

- Eczéma : non influencé par le traitement, néanmoins, le prurit et l'oedème qui l'accompagne réagissent favorablement (4 cas).

Les auteurs conclurent à des résultats actifs dans l'urticaire et l'oedème de Quincke surtout.

J. BESSON :

Urticaire et oedème de Quincke, 3 résultats bons dans 4 cas.

J.R. MALLET :

- Urticaire : étude portée sur 7 cas, 4 résultats bons.
- Oedème de Quincke : 2 cas bons.
- Prurit : 1 résultat bon sur 2 cas étudiés.

M. JEUNE :

Urticaire : 2 cas bons sur 3 urticaires étudiés, le troisième résultat étant favorable mais incomplet.

R. FRANCOIS et J. LAMIT :

- Urticaire : 2 succès sur 4 cas observés.
- Eczéma : 1 cas où les poussées ont diminué.
- Oedème de la face : 1 cas où les crises sont écourtées.

Il semble à travers ce chapitre, que les meilleurs résultats obtenus sont ceux où le rôle allergique est joué par des agents physiques.

Enfin, une observation du Professeur PARROT illustrera ce passage :

Madame Denise - 54 ans, eczéma sec sur les mains avec prurit intense, Oedème de Quincke sur le visage après manipulation de Streptomycine. La malade qui est sage-femme s'abstient alors de toute manipulation d'antibiotique. Les malaises persistent quand même, car il lui suffit de rentrer dans la chambre d'un malade traité pour être incommodée, les antihistaminiques sont inefficaces, la malade prend alors 10 comprimés de 554 L, un par jour pendant 10 jours.

L'eczéma disparait au bout du quatrième jour, l'oedème de Quincke n'apparait pas, la malade n'a plus aucune manifestation d'intolérance au cours de son travail, elle reprend même la conduite des traitements par la Streptomycine sans ressentir aucun trouble. Cette guérison se maintient 6 mois, puis les troubles réapparaissent, beaucoup plus légers qu'avant tout traitement.

Une deuxième cure est alors instituée, avec un résultat thérapeutique identique et excellent. Depuis 11 mois, la malade peut travailler normalement, sans précautions spéciales.

Il faut cependant signaler, de temps en temps un léger prurit des mains, d'intensité faible et de durée de 10 à 15 minutes ; excellent résultat.

C - ETUDE DU 554 L en ALLERGIE RESPIRATOIRE (O.R.L. et PNEUMOLOGIE)-

J.L. PARROT : 10 cas d'asthme et de rhinite spasmodique, action efficace du produit chez 7 malades ; elle débute entre le deuxième jour et le quatrième jour du traitement et persiste environ 6 mois.

P.Y. CASTELAIN :

- Asthme par pneumallergène : 4 résultats bons sur 4 cas observés.
- Rhume des foins : 4 résultats bons plus 1 résultat moyen sur 7 observations.
- Rhinite par pneumallergène : 2 bons résultats sur 2 cas.
- Rhinite spasmodique des graminés : 2 cas échec.
- Rhinite d'étiologie mixte : 1 cas, résultat moyen.

J.P. GRILLIAT :

- Asthme : 2 résultats bons et 3 moyens sur 12 cas étudiés.
- Asthme d'effort : 3 cas bons et 1 moyen sur 4 cas observés.
- Pollinose : 7 cas moyens plus 2 cas bons dans un total de 12 observations.
- Coryza allergique : 1 cas moyen plus 1 cas bon dans 4 cas cités.

Il semble que les meilleurs résultats sont obtenus quand l'allergie est pure et chez des malades jeunes ou enfants.

J. PIQUET et J.Jacques PIQUET :

- Coryzas spasmodiques périodiques : 5 crises disparues sur 7 cas.
- Coryzas spasmodiques apériodiques : 1 guérison + 2 améliorations sur 5 malades.
- Asthme bronchique : sur 5 cas traités nous relevons 2 disparitions totales des crises, obtenues en 2 à 3 jours et une amélioration importante.
- Hydrorrhée nasale : 2 guérisons + 1 amélioration sur 4 cas.

Pour cet auteur les coryzas spasmodiques semblent être l'indication majeure du 554 L.

J.H. BEZIAN et R. PAUTRIZEL :

- Asthme : action non favorable dans des cas particulièrement sévères (4 cas).

- Rhinites apériodiques : succès de tous les cas (2 cas).
- Pollinoses : 5 améliorations sur 6 cas étudiés.

Là aussi, résultats excellents dans le groupe des pollinoses et des rhinites apériodiques.

R. GENEVRIER et Collaborateurs :

- Rhume des foins : 11 résultats excellents dans 18 observations.
- Rhinites matinales : 15 améliorations sur 20 cas étudiés.
- Asthme et rhinites spasmodiques : 5 améliorations sur 9 cas (4 portées sur la rhinite).

Et les auteurs, conclurent que les meilleurs résultats sont obtenus avec les rhinites allergiques (qu'elles soient dues à une pollinose où à une sensibilité aux pneumallergènes communs) et publient le cas d'un asthme disparu grâce au 554 L :

"Il s'agissait d'un malade présentant depuis 1958 une rhinite spasmodique apériodique et qui avait constaté, lorsqu'il faisait le ménage dans le vestiaire de l'usine où il travaillait, une aggravation de sa rhinite et des crises d'asthme. Les tests avaient montré une sensibilité à la poussière de maison.

Avant tout autre traitement, la prise préventive de 2 comprimés de 554 L. une heure avant de commencer son travail a pu empêcher la crise d'asthme de se produire. Par la suite, la désensibilisation à la poussière a amené une très nette amélioration de l'état de ce malade".

J. BESSON :

- Rhinites : 15 résultats bons sur 23 observations.
- Toux spasmodiques : 1 cas bon sur 2 observations.
- Asthme : 8 résultats bons sur 12 cas étudiés.

Ce sont les sensibilisations aux pollens et aux pneumallergènes qui répondent le mieux à cette thérapeutique ; par contre, les manifestations dues à une allergie bactérienne ou à Candida Albicans ne paraissent pas influencées.

J.R. MALLET :

- Rhinites polliniques : 4 résultats bons sur 6 cas.
- Rhinites apériodiques : 10 résultats bons + 2 moyens sur 16 observations étudiées.
- Asthme d'origine diverse : 1 cas seulement dans 17 cas.
- Trachéite spasmodique : 1 cas, échec "(expérience trop réduite dans cette affection particulièrement rebelle)".

M. JEUNE :

- Pollinose : 6 bons sur 8 cas.
- Asthme + pollinose : 1 bon sur 6.
- Asthme : 3 bons sur 12 cas.
- Trachéite spasmodique : 1 cas, échec.

L'action du 554 L. "réduit ces indications aux seules manifestations d'allergie humorale : le rhume des foins, certaines urticaires, certains asthmes aux pneumallergènes semblent représenter les meilleures indications actuelles".

R. FRANCOIS et J. LAMIT :

- Rhume des foins : 2 succès dont un incomplet
  2 succès spectaculaires (sur 4 cas de parents d'enfants).
- Rhino-trachéo-bronchite à répétition : 1 succès + 2 améliorations.
- Asthme ou bronchite asthmatiforme : 19 cas :
  - dans 10 cas le produit est associé : 3 résultats bons / 5 améliorations.
  - dans 9 cas le produit est utilisé seul : 3 effets sédatifs.

D - ETUDE DU 554 L. EN ALLERGIE DIGESTIVE :

J.R. MALLET :

Gastropathie allergique : 1 cas, résultat excellent.

"Il s'agit d'un médecin thermal présentant des douleurs épigastriques paroxystiques violentes ; ces douleurs apparaissent sans horaire précis et avaient fait l'objet de multiples examens radiographiques, d'une étude allergologique très sérieuse, qui avait entraîné même une tentative de désensibilisation en 1959 dont ce malade ne peut préciser les composantes, d'un hémogramme qui avait révélé une eosinophilie modérée à 5 % en Juillet 1961 et d'un second examen radiographique des côlons qui, lui, mit en évidence un mégacôlon. Les crises douloureuses épigastriques s'accompagnaient souvent de rhinorrhée et d'éternuements.

Une seconde enquête allergologique ne pouvant être réalisée chez ce médecin, il fut mis au 554 L. Le traitement espaça de plus en plus ses crises et supprima presque totalement son coryza ; la dose de 100 mg. 2 fois par semaine suffit à faire disparaître ses troubles digestifs paroxystiques. Revu pour la dernière fois au cours de l'hiver 1962-1963, il estima ce résultat tout à fait satisfaisant".

LEHMANN et ABRY :

Quoiqu'en matière de pathologie digestive, il semble difficile d'affirmer l'origine allergique d'une affection déterminée et cela en recherchant l'allergène responsable, les auteurs ont obtenu des résultats remarquables avec le Tritoqualine dans plusieurs domaines où une note gastro-entérologique dominait la symptomatologie clinique.

A ce sujet, nous relevons dans un travail actuellement sous presse (11) des conclusions fort intéressantes concernant 45 cas d'affections ou d'explorations gastro-entérologiques, étudiés par ces auteurs.

Il s'agit des observations suivantes :

a) MIGRAINES :

6 cas associés parfois à une dyspepsie, une diarrhée ou dystonie vésiculaire, parfois à un urticaire, un oedème de Quincke ou une allergie alimentaire.

Dans l'ensemble, les résultats furent favorables sur les migraines et la plupart des symptômes associés :

. 3 résultats excellents
. 1 inappréciable (car traitement associé)
. 2 échecs (dont un par arrêt thérapeutique).

Sous traitement, les migraines n'apparaissaient pas ou étaient moins violentes après ingestion d'aliments provoquant normalement les crises. Dans un cas particulier, les tests de provocation par un aliment isolé ont montré sous Tritoqualine l'absence de céphalées et d'hypochondralgies droites, l'urticaire apparaissant toutefois quand même.

Dans un autre de ces cas, le résultat était meilleur quand les comprimés étaient pris 10 minutes avant les repas et si le traitement était associé à la peptonothérapie.

b) DYSPEPSIES :

5 cas où une allergie pouvait être suspectée, soit par l'association d'une affection ou d'un symptôme lui-même certainement allergique (asthme, urticaire, crise migrainoïde), soit par le déclenchement régulier par un aliment donné (oeuf, lait, graisses cuites). Les auteurs ont obtenu 2 cas excellents, 2 moyens et 1 échec.

c) OEDEME DE QUINCKE :

4 cas accompagnés 3 fois d'urticaire ; le résultat fut intéressant dans une seule observation seulement et MM. LEHMANN et ABRY paraissent surpris devant cet échec, l'oedème de Quincke étant pour beaucoup d'auteurs une indication excellente du 554 L.

d) PRURIT :

22 cas, répartis comme suit :

- 4 cas de prurits rebelles accompagnant un ictère par rétention.
- 17 cas de prurit anal (au cours de poussées hémorroïdaires, d'oxyurose, de dyspepsie, de diabète ; 3 cas de prurit essentiel enfin).
- 1 cas de prurit au froid.

A travers ces observations, nous relevons : 13 résultats excellents, 3 moyens et 6 échecs (dont 2 sont survenus chez des sujets au psychisme anormal), ce qui nous permet de rejoindre les avis des professeurs PARROT et THIERS dans le chapitre de l'allergie cutanée où ce symptôme paraît une excellente indication thérapeutique du médicament.

Cependant, chose curieuse et intéressante à la fois, est l'action du Tritoqualine sur le prurit des ictères par rétention, prurit réputé pour être rebelle à diverses thérapeutiques. Trois malades sur quatre ont été soulagnés avec 300 mg. par jour (3 comprimés), le quatrième interrompant la prise médicamenteuse.

L'action débutait au 4ème jour et durait 4 jours après l'arrêt thérapeutique, ce qui nous permet de parler de période de latence et d'effet retard très nets. La dose de 200 mg. par jour paraissait suffisante pour maintenir le résultat obtenu.

e) CHOLECYSTOGRAPHIE OU CHOLANGIOGRAPHIE INTRA-VEINEUSE :

6 cas, effets favorables dans tous les cas cités. Les auteurs rejoignent la théorie de notre Maître, le Professeur MENARD sur l'action préventive du Tritoqualine contre les accidents allergiques.

f) DIVERS :

. Pituites et vomissements matinaux des éthyliques : 1 cas favorable.

. Diarrhée à l'ingestion de café au lait : 1 cas, inappréciable.

EN RESUME :

Nous pouvons ainsi conclure avec les auteurs l'avantage du Tritoqualine sur les antihistaminiques dans 2 domaines fréquents et rebelles : il s'agit de prurits et des migraines sur lesquels nous rajoutons l'action préventive contre les accidents allergiques provoqués par les produits opaques iodés, sans oublier un autre avantage appréciable (étant donnée l'action purement symptomatique de ce produit), permettant "d'attendre que soit effectué un bilan plus complet et que soit mise en route une thérapautique spécifique". C'est un problème très important sur lequel nous reviendrons.

E - ETUDE DU 554 L. DANS DES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES DIVERSES.

1 - Migraines

J.L. PARROT : 3 cas, une seule amélioration notable.

J. PIQUET et J. Jacques PIQUET : 5 cas de syndrome du ganglion sphénopalatin (de Sluder), les crises cessent dans 4 cas.

Un cas de céphalée rebelle est traitée avec le 554 L. et donne un résultat excellent.

C..... Charlotte, 35 ans, présente depuis de nombreuses années des céphalées extrêmement violentes, les douleurs siègent au niveau de l'arcade sourcilière droite et irradient vers le sommet du crâne. Il s'agit de véritables crises douloureuses qui débutent vers midi, durent jusqu'au soir et qui sont particulièrement fréquentes au printemps. Il existe un discret écoulement nasal séreux, unilatéral au moments des phénomènes algiques. De nombreux médicaments n'ont apporté aucun soulagement à cette malade. La prise de 3 comprimés de 554 L. a permis de faire disparaître tous les phénomènes douloureux après 24 heures de traitement. Une dose d'entretien de 1 comprimé a permis de maintenir ce résultat. Après l'arrêt de la médication les douleurs sont réapparues, mais elles sont beaucoup moins intenses et la prise d'un seul comprimé de 554 L. permet de les faire cesser en 2 heures.

R. FRANCOIS et J. LAMIT :

Deux cas, dans le premier on obtient la cédation de la crise, dans le second (produit associé) peu d'efficacité sur les douleurs.

2 - Conjonctivites

M. JEUNE

Un cas, échec.

3 - Lucites

R. FRANCOIS et J. LAMIT

Un cas, échec.

-:-:-:-:-:-

TRAVAUX CLINIQUES

DU PROFESSEUR E. MENARD, SES COLLABORATEURS ET NOUS-MEME :

ACTION PREVENTIVE DU 554 L. OU TRITOQUALINE :

Monsieur MENARD et ses élèves se sont surtout préoccupés de l'action préventive du 554 L. qui leur semblait rationnelle d'après l'expérimentation. Un certain nombre d'observations ont été retenues par eux.

Voici en tout premier lieu celle très démonstrative, qu'avec Melle. ROGUET il a présenté au Congrès international d'Allergologie (Madrid avril 64).

Observation n° 1

Le jeudi 27 février 1964, Madame L. Madeleine, 36 ans, atteinte d'un coryza et d'un asthme polliniques, en cours d'une désensibilisation spécifique présaisonnière commencée le 20 janvier, devait recevoir une injection sous-cutanée de 3/10ème de cc. d'une dilution de pollens de graminées de l'Institut Pasteur à 1/1 million. Une confusion regrettable fit que cette malade reçut par la même voie 6/10ème de cc. d'une dilution à 1/10.000. Nous fûmes informés immédiatement de cette erreur et un simple calcul nous montra que la dose reçue était exactement 200 fois supérieure à la dose prévue. Pour qui connaît l'extrême aggressivité allergénique des pollens de graminées, une conclusion brutalement logique s'imposait : cette malade allait dans les quelques minutes, peut-être même dans les quelques secondes, être frappée sinon terrassée au milieu du cortège dramatique du grand choc anaphylactique. Le calme de notre comportement n'avait d'égal que l'atrocité de notre angoisse. Notre attitude se limita à ces trois gestes (la malade ayant parfaitement notion de l'erreur de dose mais fort heureusement nulle conscience du risque qu'elle courrait) :

1 - Faire prendre à cette malheureuse victime, 2 comprimés à 100 millig. d'un inhibiteur de l'histidine décarboxylase, le 554 L., spécialisé sous le nom d'Hypostamine.

2 - Conserver la patiente sous notre surveillance (comme pour toutes les injections de pollens) mais en assurant une observation aussi minutieuse, et attentive, que dissimulée.

3 - Préparer avec la plus extrême discrétion tout l'arsenal nécessaire à la lutte contre le grand choc (seringues, garrot, corticoïdes intraveineux, Phénergan, Adrénaline, Nécsynéphrine, etc...).

Et c'est dans cette atmosphère peu enviable que nous continuâmes notre consultation. Toutes les montres étaient frappées d'un ralentissement conspiré ; les minutes nous parurent interminables. Après une demi-heure d'attente (comme d'ordinaire) sans avoir présenté le moindre prurit, le moindre éternumenet, sans avoir éprouvé la moindre gêne respiratoire ni le moindre malaise général, le malade partit en toute quiétude, sentiment que certes nous ne partagions pas.

Pourtant tout devait se limiter pour la patiente, à un état d'indifférence, d'apathie, de somnolence qui se prolongea toute la soirée. Le lendemain persista une impression de fatigue intense, mais au bout de 48 heures, tout était rentré dans l'ordre pour notre plus grand soulagement.

Mais trois points nous semblent mériter réflexion :

1 - Bien que la conclusion de cette désastreuse aventure ait été excellente, avons-nous eu raison d'adopter pareille position ?

2 - Sans traitement préventif, aurait-on obligatoirement assisté à des accidents ?

3 - Quel fut le mode d'action de notre médication ?

On nous reprochera peut-être d'avoir manqué de sagesse, de prudence et d'orthodoxie, en ne mettant pas d'urgence en oeuvre une médication préventive plus classique. Nous aurions pu, en effet, placer un garrot pour retarder l'absorption de l'allergène et faire localement une injection d'adrénaline. Nous aurions pu faire un corticoïde intraveineux, faire du phénergan intramusculaire et faire hospitaliser la malade. Notre plaidoyer se résumera en quatre points :

a - La pratique expérimentale nous a montré que si les cortisoniques sont actifs une fois les accidents installés, injectés préventivement, ils n'interdisent absolument pas le choc anaphylactique. Nous avons maintes fois fait à un cobaye sensibilisé une injection intra-cardiaque d'hydrocortisone (ou tout produit similaire), puis introduit 15 minutes plus tard l'allergène et nous avons, à chaque fois, assisté à un choc anaphylactique mortel.

b - Un antihistaminique (même par voie parentérale) ne pouvait pas, à notre avis (faute de temps), bloquer la sensibilité des récepteurs périphériques à l'histamine dont la libération serait indubitablement massive.

c - Nous n'avons pas cru devoir hospitaliser cette femme, car en ce domaine, le grand drame est immédiat ou tout au moins précoce ; si le malade a été correctement surveillé une demi-heure, les accidents qui peuvent survenir sont en règle par la suite bénins.

d - Enfin, des mesures trop spectaculaires risquaient de créer une atmosphère d'inquiétude, plus le grand dommage psychique de la malade et nul n'ignore le rôle spécifique et maléfique des états neuro-psychiques dans les accidents allergiques.

Est-il licite de penser qu'en l'absence de toute prévention un pareil surdosage n'aurait entraîné aucun accident ? Il est bien certain que l'on ne sait jamais ce qu'on a pu minimiser ou interdire. Mais chacun connaît, nous l'avons déjà dit, l'aggressivité allergénique des pollens ; il suffit de se rappeler qu'au cours des désensibilisations, des incidents, mineurs sans doute, (éternuements, dyspnée, prurit, réaction urticarienne large au point d'injection, oedème de Quincke du membre) peuvent être observés lors "d'une simple augmentation de dose au moment du passage à une solution plus concentrée, du passage d'une solution vieillie à une solution fraîche". (J. CHARTIN & Coll. - Europe Médica - 3ème trimestre 1963 Page 154). Il nous semble hors de doute qu'une dose de dépassement (de 200 fois) devait en bonne logique se conclure par un accident extrêmement alarmant.

Une fois de plus de 554 L., nous prouve son action inhibitrice de l'histidine-décarboxylase, il n'y a plus libération d'histamine, donc pas d'accidents allergiques. C'est ce qui s'est passé chez notre malade. Mais il nous faut justifier notre foi en ce produit, car pour le mettre en oeuvre, et tout seul en face d'un tel risque, il était nécessaire que nous soyons convaincus de son efficacité.

Observation n° 2

Madame G. Gabrielle, 26 ans, diabétique, sans hérédité ni passé allergiques a d'abord été traitée par des sulfamides hypoglycémiants qui se sont montrés inactifs sur son diabète et entraînaient des oedèmes avec éruptions urticariennes. L'Insuline (quelques soient l'origine et le véhicule) utilisée ensuite contrôle le diabète mais déclenche 5 à 6 heures après l'injection d'importants oedèmes de Quincke. L'ingestion 1 heure avant l'administration de l'Insuline, de 100 mg. de 554 L. interdit les accidents.

Observation n° 3 - (P. PERREAU - E. MENARD - M. FRESNEAU - C. BREGEON)

Malade de 70 ans, atteint d'une endocardite d'Osler et allergique à la Pénicilline, accoutumance à cet antibiotique d'abord sous protection d'anti-histaminiques, puis sous couverture de 554 L. permettant d'arriver au 13ème jour, à l'utilisation, sans dommage, de 10 millions d'unités de Pénicilline par jour.

Observation n° 4

Madame F... 34 ans, atteinte de tuberculose rénale, présente tout à la fois, une intolérance à la Streptomycine et une allergie à la Pantoviocine. Sous protection de 554 L., par des épreuves de quadrillage, puis d'I.D., puis d'injection I.M., on peut arriver (le traitement ayant débuté le 9 avril) à faire supporter sans incident, le 28 avril, 1 g. de Pantoviocine I.M. et l'ablation du rein envisagée a pu être évitée.

Observations 5 et 6

Nous groupons ces deux observations qui sont absolument similaires.

Mme. M. 26 ans et M.D. sont atteints l'un et l'autre d'une affection rénale pour lesquelles une urographie I.V. est jugée indispensable par l'urologue.

Quelques semaines plus tôt, Mme. M. avait présenté de très gros accidents d'allergie à l'iode, à l'occasion d'une cholécystographie.

De son côté, M.D. avait plusieurs mois auparavant présenté lors d'une tentative d'urographie I.V., un choc anaphylactique qui avait été contrôlé avec peine.

Dans de telles conditions, l'urographie projetée semblait redoutable et les deux malades nous furent confiés. Sous protection de cet inhibiteur de l'histidine-décarboxylase, une technique d'accoutumance fut mise en oeuvre et la radiographie fut, chez l'un et l'autre malades, pratiquée sans l'ombre d'une alerte le douzième jour.

Il paraît inutile d'ajouter à ces observations le moindre commentaire sur les qualités préventives du 554 L., dans les manifestations allergiques. On peut pourtant rappeler que le Professeur PARROT, dans un récent colloque à l'Hôpital Rothschild a signalé que ce produit lui avait donné des résultats dans la prévention de l'allergie au froid.

EN RESUME

Nous pensons que ce produit, dans la prévention des accidents allergiques, est une arme de tout premier choix à la condition évidemment que le médiateur soit l'histamine, ce qui est tout de même l'éventualité la plus habituelle.

Notre observation involontaire nous confirme notre conviction et nous avons décidé de substituer le 554 L. aux anti-histaminiques avant les injections de pollen au cours de nos désensibilisations.

Tout risque d'anaphylaxie représente à notre sens l'indication majeure de ce produit.

-:-:-:-:-:-:-:-

Par ailleurs :

Aux travaux du Professeur MENARD viennent s'ajouter tout récemment ceux de LEHMANN et ABRY qui ont obtenu des résultats excellents dans la prévention des accidents allergiques dus aux produits de contraste iodés utilisés en radiologie. Ils ont pu ainsi réaliser 6 cholécystographies ou cholangiographies intraveineuses après une préparation par le 554 L. (ou Tritoqualine) à raison de 2 comprimés par jour pendant les trois derniers jours précèdant ces explorations fonctionnelles.

Deux faits nouveaux viennent étoffer ce chapitre :

1 - La prévention contre les nausées, vomissements ou autres symptômes digestifs accompagnant l'opacification radiologique des voies biliaires des malades à terrain hépatique.

2 - L'admission à titre préventif dans les migraines et les dyspepsies d'origine allergique avant un excès alimentaire prévu.

Enfin, nous rappelons également l'observation de R. GENEVRIER et Collaborateurs où le 554 L. pris préventivement a pu empêcher la manifestation d'une crise d'asthme (Chapitre III - C.).

-:-:-:-:-:-:-

TRAVAUX CLINIQUES PERSONNELS

Nous nous permettons de relater un certain nombre d'observations personnelles recueillies en pratique hospitalière principalement dont quelques unes sont suivies régulièrement depuis 8 mois.

Il s'agit de :

- 5 cas d'intolérance au P.A.S.
- 4 cas de prurit dont un associé à un eczéma des 2 mains
- 2 cas d'hémicranie dont une rebelle
- 2 cas de rhinite allergique dont une chez un enfant,
- 2 cas d'intolérance à la transfusion sanguine,
- 1 cas d'urticaire géante
- 1 cas d'asthme ancien.

Dans ces 17 observations personnelles, nous avons administré le 554 L. (ou Tritoqualine) à titre préventif essentiellement et, chaque fois, le résultat fut excellent. Nous ne saurions trop insister sur ce point capital ; pour nous, il vaut mieux inhiber la formation de l'histamine que de neutraliser ses effets, une fois que cette substance est libérée.

Cependant, et à titre thérapeutique seulement, les anti-histaminiques ne sont pas à exclure car si le 554 L. stoppe la réaction biochimique au stade histidinique, et c'est là son action principale, il est loin d'agir convenablement sur l'histamine déjà libérée par la rencontre antigène-anticorps. Dans ces conditions seulement, l'association paraît indispensable : épuiser l'histamine libérée, bloquer la réaction enzymatique.

Nos observations sur le prurit expliquent bien ces phénomènes. L'action préventive est l'indication principale du 554 L.
elle a déjà séduit un bon nombre d'auteurs.

-:-:-:-:-:-:-

L E S O B S E R V A T I O N S

A - INTOLERANCE A L'ACIDE PARA-AMINO-SALYCILIQUE

1 - Madame G. 26 ans :

Elle fait une tuberculose pulmonaire traitée par Streptomycine, Rimifon et Pyridoxine ; tolérance parfaite.

Au bout de 15 jours nous ajoutons l'acide para-amino-salycilique en raison d'une perfusion par jour.

Dès la deuxième perfusion, la malade nous signale des douleurs de siège épigastrique sans irradiation, à type de brûlure, accompagnées de nausées. Ceci nous incite à arrêter cet antibiotique et tout rentre dans l'ordre.

Nous reprenons cette thérapeutique 10 jours après : mêmes constatations cliniques.

A ce moment, nous essayons le 554 L., 1 comprimé 30 minutes avant la perfusion : la malade supporte admirablement bien le P.A.S. et depuis elle a reçu une trentaine de perfusions (même protocole) sans le moindre incident.

2 - Madame M. 38 ans :

Atteinte de tuberculose pulmonaire et présentant une intolérance au P.A.S. sous forme d'anorexie. L'ingestion de 2 comprimés de 554 L., 45 minutes avant la pose de la perfusion supprime ce symptôme et permet à notre malade de suivre sans peine le traitement institué.

3 - Monsieur R. - 56 ans :

Présente une tuberculose pulmonaire associée à un mal de Pott dorso-lombaire. Le P.A.S. est mal supporté et le malade se plaint de douleurs abdominales à type de brûlures contemporaines de la perfusion. Deux comprimés de 554 L. pris 45 à 60 minutes avant le P.A.S. supprime ces malaises et notre patient se trouve enchanté.

4 - Monsieur J. - 60 ans :

Il s'agit d'une tuberculose intestinale secondaire à une tuberculose pulmonaire. Sensation de fatigue générale allant jusqu'à l'asthénie après l'administration d'une seule perfusion de P.A.S. Nous procédons selon le même protocole ; le résultat est excellent.

5 - Monsieur P. - 62 ans :

Tuberculose pulmonaire récente ; malaise général et troubles digestifs consécutifs au P.A.S. Le 554 L. (ou Tritoqualine), administré préventivement supprime cette intolérance.

B - PRURIT

1 - Monsieur F. - 42 ans : Eczéma et prurit médio-thoracique.

Nous avons essayé le 554 L. dans un cas de prurit médio-thoracique avec eczéma des deux mains. Ces deux manifestations allergiques étant intimement liées l'une à l'autre apparaissant et s'atténuant simultanément.

Il s'agit d'un imprimeur et vraisemblablement l'allergène est un produit en rapport avec sa profession, car durant ses vacances annuelles et depuis fort longtemps, le prurit disparaît et l'eczéma s'atténue d'une façon nette.

Nous avons procédé suivant le protocole suivant :

1 - A la première manifestation, deux anti-histaminiques sont administrés simultanément per os et en I.M. Au bout de quelques heures, le prurit disparaît mais une rechute est signalée le lendemain.

2 - A ce moment, le malade reçoit le 554 L. seul, sans résultat efficace, le prurit persiste, quoique légèrement atténué.

3 - Dans un troisième temps, et à l'occasion d'une autre manifestation prurigineuse (un mois après et de même intensité que la première), le patient reçoit un anti-histaminique avec le 554 L.. Le prurit est arrêté net, la durée de cette crise est nettement inférieure aux deux crises précédentes.

4 - A ce moment, nous proposons cet inhibiteur à la dose de 3 comprimés par jour ; le malade suit régulièrement cette thérapeutique et vaque normalement à ses activités professionnelles, sans la moindre crise prurigineuse et ceci depuis 3 mois. Plus de prurit médio-thoracique, eczéma en voie de disparition.

Dans cette observation, le 554 L. (ou Tritoqualine) a été administré seul, en association et à titre préventif. Nous obtenons les meilleurs résultats par l'association mais surtout par la thérapeutique préventive.

2 - Monsieur N. - 35 ans :

Prurit du membre supérieur droit consécutif à une affection mycosique. Les anti-histaminiques agissent favorablement mais sans supprimer la réaction prurigineuse. L'ingestion matinale de 2 comprimés de 554 L. (ou Tritoqualine) arrête l'évolution de cette symptomatologie fort désagréable.

3 - Monsieur H. - 25 ans :

Prurit ancien rechutant lors de l'ingestion de moules ; 200 mg. de 554 L. (2 comprimés) suffisent pour calmer le malade sans faire disparaître le prurit. Nous sommes appelés lors d'une deuxième rechute : anti-histaminiques et inhibiteur de l'histidine-décarboxylase suppriment le prurit.

Ainsi, nous avons agi sur deux plans : neutraliser l'histamine déjà libérée par la réaction antigène-anticorps, inhiber sa formation en bloquant la réaction en cours, au stade de l'histidine.

4 - Madame L. - 52 ans :

Prurit apparaissant régulièrement tous les printemps, lorsque notre malade se rend à une ferme de la région. La prise préventive de 2 comprimés de 554 L. (ou Tritoqualine) empêche cette manifestation.

C - HEMICRANIE :

1 - Madame L. - 26 ans : Hémicrânie rebelle.

Il s'agit d'une hémicrânie rebelle, remontant à l'âge de 18 ans, avec nausées, larmoiement et photophobie. Examens cliniques et para-cliniques négatifs en dehors des crises ; notamment (radio du crâne, sphère O.R.L. et tests hépatiques).

En période de crise nous lui avons prescrit un traitement symptomatique associé au 554 L. ; la crise fut écourtée de moitié. Nous avons stoppé alors toute thérapeutique pour conserver l'inhibiteur de l'histidine-décarboxylase en raison de 4 puis 3 comprimés par jour. Ce traitement fut régulièrement poursuivi pendant un mois, sans migraines et sans la moindre réaction.

La suppression volontaire du 554 L. déclenche des crises d'hémicrânie intenses, aussi intenses que les précédentes et qui ont rapidement régressé avec la reprise médicamenteuse.

Un interrogatoire serré attira l'attention de cette migraine sur le fait que la plupart de ces crises se déclenchaient en rendant visite à sa tante habitant une ferme voisine et où se trouvent surtout des animaux à plumes.

Les tests cutanés d'ailleurs plaidèrent dans ce sens et depuis aucune hémicrânie n'a été signalée avec un seul comprimé parfois deux de 554 L. pris préventivement et à la demande.

2 - Mademoiselle H. - 28 ans :

Migraines à répétition sans cause apparente, traitées au début par l'acide acétyl-salicylique qui calme la douleur sans l'enrayer. Trois comprimés de 554 L. suffisent pour faire disparaître totalement les crises.

D - RHINITE ALLERGIQUE

1 - Enfant A. - 11 ans :

Rhinite allergique connue et soignée par diverses thérapeutiques ; maintes récidives saisonnières. L'administration d'un comprimé de 554 L., 2 fois par jour suffit à lui seul pour espacer les crises puis les atténuer d'une façon très nette, sans toutefois les faire disparaître complètement. Il s'agit d'un cas suivi depuis le mois de juillet 64.

2 - Monsieur A. - 42 ans :

Père de l'Enfant A. ; rhume des foins remontant à une dizaine d'années. La prise de 3 et parfois de 4 comprimés de 554 L. (ou Tritoqualine) empêche l'apparition des malaises.

E - INTOLERANCE A LA TRANSFUSION SANGUINE

1 - Madame R. - 89 ans :

Il s'agit d'une anémie grave (1 million de globules rouges par mm^3, parfois moins) avec troubles trophiques importants chez une tuberculeuse pulmonaire alitée, grabataire et au psychisme intact. Par ailleurs, pâleur marmoréenne, amaigrissement, souffle systolique apexo-axillaire d'intensité moyenne.

La numération-formule sanguine est régulièrement surveillée et une transfusion sanguine s'avèrait plus qu'indispensable devant des chiffres aussi importants que 800.000 G.R./mm^3 (en septembre 64), malgré la crainte de cette malade à la suite de malaises, voire même d'incidents survenant régulièrement après chaque transfusion : fatigue, lipothymies, céphalées...

Nous avons administré le 554 L., à titre préventif bien entendu, 1 comprimé 30 minutes avant une transfusion sanguine : suppression des malaises, aucune réaction secondaire.

2 - Monsieur H. - 55 ans :

Hospitalisé pour ulcère duodénal. La transfusion d'un flacon de sang iso-groupe, iso-Rh., fait apparaître une anorexie avec douleur abdominale et prurit.

L'état du malade nécessitant, au bout de quelques jours un deuxième flacon de sang, nous avons agi comme précédemment. Le résultat est excellent.

F - URTICAIRE GEANTE

Madame B. - 55 ans :

Urticaire et oedème de Quincke connus depuis fort longtemps, apparaissant surtout en été, après ingestion de fruits de mer. Nombreuses hospitalisations.

Lorsque nous avons vu cette malade pour la première fois, nous étions en face d'une urticaire géante, chez une obèse se plaignant de douleurs anciennes de siège épigastrique sans irradiation.

Nous lui avons administré différents antihistaminiques injectables et per os, tout en associant le 554 L. (2 comprimés par jour).

Cette manifestation urticarienne dura moins longtemps que d'habitude aux dires de la malade, et les jours suivants, les doses antihistaminiques ont été diminuées pour augmenter celle du 554 L. (4 comprimés par jour).

La deuxième semaine, elle ne conservait que ce dernier médicament : 3 comprimés par jour, puis 2 comprimés seulement jusqu'à la fin de ses vacances.

Cette malade, régulièrement suivie, ne nous signala aucune manifestation allergique cutanée, malgré une ingestion régulière de différents fruits de mer.

Elle passa de très bonnes vacances (3 mois) et nous ne l'avons plus revue par la suite.

G - ASTHME ANCIEN :

Madame D. - 35 ans :

Il s'agit d'un asthme connu et traité depuis 5 ans, ayant apparu à la suite d'une transplantation. Après enquête minutieuse à la recherche d'allergènes responsables, nous avons mis en doute : pollen de fleurs, d'arbres et farines de céréales. Mais nous étions étonnés de voir cette malade refuser la désensibilisation spécifique par crainte des piqûres et préférait facilement se livrer à ses médications de tous les jours : comprimés de sédatifs nerveins et corticoïdes à faibles doses.

L'état général de notre malade sous traitement ne présente aucune inquiétude, mais de temps en temps (une fois par mois) une dyspnée intense l'obligeait à augmenter la dose des corticoïdes.

Nous avons entrepris avec le plus grand tact et d'une manière très progressive, la diminution des corticoïdes pour les remplacer par le 554 L,, tout en conservant les sédatifs nerveins ; au bout de 6 semaines, la malade ne prend aucun corticoïde, mais simplement 3 comprimés de 554 L. par jour, puis 2 comprimés par la suite jusqu'à cette date.

Cette malade régulièrement suivie, ne nous signale aucune manifestation de dyspnée ou de cyanose et nous sommes rendus au cinquième mois du traitement. Un jour peut-être, nous serons à même de trouver d'une façon certaine l'allergène responsable, afin de débarrasser cette malade de la hantise de l'asphyxie qui de temps à autre lui paraît imminente, mais qui reste sans suite.

-:-:-:-:-:-:-:-

T O L E R A N C E M E D I C A M E N T E U S E

En parcourant les différentes expérimentations cliniques des auteurs déjà cités, nous constatons l'unanimité totale sur la tolérance parfaite du 554 L. :

- Absence d'effet hypnogène,
- absence de troubles digestifs,
- pas de modification de la tension artérielle,
- pas de modification de la numération et de la formule sanguine.
- Pas de variation dans l'association de ce produit avec les autres traitements.

En effet, à travers la littérature nous pouvons citer un chiffre dépassant les 500 observations et sur lequel nous ne pouvons retenir qu'un seul cas d'intolérance gastrique avec crampes et brûlures (J. Besson), un cas d'intolérance digestive avec vomissements et diarrhée (M. Jeune), un cas de diarrhée (M. Jeune), et deux cas de somnolence (R. Genevrier et LEHMANN et ABRY). Cependant ces auteurs même qualifient d'excellente la tolérance de ce produit.

Nous pouvons donc conclure à l'ébsence de troubles digestifs et surtout d'effet hypnogène, contrairement aux antihistaminiques, et ceci est un élément très intéressant permettant aux sujets allergiques une prise matinale (parfois même dès le réveil) et au cours de la journée tout en conservant lucidité et vigilence dans les activités quotidiennes (expérimentation de J.R. Mallet).

Par ailleurs, cette absence de somnolence trouve un intérêt capital dans les pollinoses dont la date de survenue coïncide avec celle des examens scolaires (expérimentation de M. Jeune) et existe même lorsque le produit est administré en fin de journée.

P. Y. CASTELAIN recherche une éventuelle action du produit sur la numération, la formule sanguine et la tension artérielle, notamment chez des malades soumis un mois ou plus au traitement, il ne signale aucune variation notable.

Le Professeur PARROT conclue à l'absence d'action sur la tension artérielle, absence d'intolérance médicamenteuse même en associant le 554 L. avec d'autres produits, sans compter son action sur la chute de l'histaminémie et l'augmentation du pouvoir histamino-pexique du sérum.

Pour Notre Maître le Professeur MENARD, la tolérance est parfaite, notamment en fonction de l'âge, il insiste sur l'absence du pouvoir hypnogène.

Nous-même, avons constaté l'absence d'effet hypnogène, l'absence de modification de la tension artérielle et l'absence de troubles digestifs même dans l'association médicamenteuse.

En bref la tolérance est excellente.

-:-:-:-:-:-:-.

C O N C L U S I O N S

1 - Les travaux du Professeur PARROT et de ses collaborateurs ont montré que le 554 L. est un corps inhibant in VIVO l'histidine décaboxylase.

2 - Ce produit n'est donc pas un antihistaminique bien qu'il ait un certain effet protecteur contre le bronchospasme histaminique du cobaye.

3 - Sur le plan thérapeutique le 554 L. s'est montré actif contre diverses manifestations cutanées, respiratoires, digestives et nerveuses.

4 - Mais c'est essentiellement dans son rôle préventif des accidents allergiques que réside l'intérêt majeur de cet inhibiteur de l'histidine-décarboxylase.

-:-:-:-:-:-:-

Vu, le Président de Thèse

Professeur J.L. PARROT

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. CORDIER

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - BESSON J. -

Etude d'un hypohistaminémiant de synthèse (554 L.)
Génie Médical N° 201 - Mai 64.

2 - BEZIAN J.H. et R. PAUTRIZEL. -

Considération sur les premiers résultats d'un inhibiteur de l'histidine-décarboxylase dans le traitement des manifestations allergiques.
Gazette Médicale de France N° 20 - 25 Octobre 63.

3 - CASTELAIN P.Y. -

Etude clinique de l'action d'un inhibiteur de l'histidine décarboxylase sur certaines manifestations allergiques.
Marseille Médical n° 2 - 1963.

4 - COTEREAU et POCIDALO. -

Etude toxicologique (non publiée).

5 - CRAPS L. -

Contributions à la pathogénie de l'anaphylaxie cutanée chez le rat.
INT. Archives Of Allergy and Applie, Immunology supplementum, 2 to Vol. 20 (1962).

6 - FRANCOIS R. et LAMIT J. -

Essai thérapeutique du 554 L. dans diverses manifestations allergiques chez l'enfant.
Pédiatrie - T. XIX, N° 6 - 1964, p. 760 à 762.

7 - GENEVRIER R., CLAUDE M., TOUTEE F. et CHOQUET P.H. -

Les hypohistaminémiants de synthèse dans le traitement des rhinites allergiques.
La Semaine des Hôpitaux n° 17, 8 avril 1964 pp. 1.054 - 1.056.

8 - GRILLAT J.P. -

Les inhibiteurs de l'histidine-décarboxylase.
Oeuvre Médicale n° 4, 22 mai 1963.

9 - GRILLAT J.P., BOURGAUX P., et Mme. FAU. -

Utilisation d'un inhibiteur de l'histidine-décarboxylase en thérapeutique allergologique.
Communication à la Société de Médecine de Nancy (27 nov. 63)
Pédiatrie T. XIX, N° 7 - 1964, p. 827 à 833.

10 - JEUNE M., CARRON R., HUMBERT G. -

Etude chimique de l'action d'un inhibiteur de l'histidine-décarboxylase (554 L.).
Communication à la Réunion Lyonnaise de la Société de Pédiatrie, 24 Novembre 1963.

11 - LEHMANN et ABRY. -

Etude clinique du (554 L.) en gastro-entérologie.
Sous presse à paraître dans le Lyon-Médical.

12 - MALLET J.R. -

Antihistaminiques et hypohistaminémiants de synthèse
Vie Médicale 45, M.T., 4 avril 1964, p. 623.

13 - MENARD E. et Coll. -

Intérêt pratique d'un inhibiteur de l'histidine-décarboxylase dans la prévention du choc anaphylactique.
Communication à la Société de Médecine d'Angers (avril 64).

14 - MENARD E. et Melle. ROGUET J. -

Etude expérimentale et intérêt pratique d'un inhibiteur de l'histidine-décarboxylase.
Communication au Congrès International d'Allergologie-Madrid (Octobre 1964).

15 - PARROT J.L. et Melle. LABORDE C. -

Inhibition of histidine-décarboxylase in Vivo by derivaties of the benzyl-1-isoquinolein.
In Ciba Foundation Symposium on Histamine 1955, 1 Vol-London 56.

16 - PARROT J.L. et Melle. LABORDE C. -

Recherches sur le mode d'action d'une nouvelle série de dérivés utilisables dans la thérapeutique de l'allergie.
J. Physiol. Paris, 1955, 47, 263.

17 - PARROT J.L. -

Inhibition de l'histidine-décarboxylase in VIVO-Thérapie.
1961, 16, 472-484.

18 - PARROT J.L. -

Etude pharmacologique du 554 L. (non publiée).

19 - PARROT J.L. -

Etude clinique du 554 L. (non publiée).

20 - PIQUET J. et PIQUET J. Jacques. -

Essai clinique du 554 L. en pathologie nasale et bronchique
Mouvement thérapeutique n° 5 Nov.-Déc. 63.

21 - THIERS E., MOULIN G., et ROUHANI A. -

Application thérapeutique d'un inhibiteur de l'histidine-décarboxylase.
Lyon Médical, n° 12, 1963.

-:-:-:-:-:-:-

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90